

1. A GYÓGYSZER NEVE

Avodart 0,5 mg lágy kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

0,5 mg dutaszteridet tartalmaz kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

Minden kapszula lecitint tartalmaz (amelyben szójaolaj fordulhat elő).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula.

Átlátszatlan, sárga, hosszúkás alakú lágy zselatin kapszulák, „GX CE2” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Közepes és súlyos fokú benignus prostata hyperplasia (BPH) kezelése.

Az akut vizeletretenció és a sebészi kezelés rizikójának csökkentése közepes és súlyos fokú benignus prostata hyperplasiában szenvedő betegekben.

A klinikai vizsgálatokban a kezelés hatásával és a betegpopulációval kapcsolatos információkat lásd az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Avodart alkalmazható önmagában, vagy az alfa-blokkoló tamszulozinnal (0,4 mg) kombinációban (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Adagolás felnőtteknek (az időseket is beleértve)

Az Avodart ajánlott adagja napi 1 kapszula (0,5 mg) per os. A kapszulát egészben kell lenyelni elrágás, illetve kinyitás nélkül, mert a tartalmával való érintkezés irritálhatja a szájgarat nyálkahártyáját. A kapszulák étkezéssel vagy anélkül egyaránt bevehetők. Bár a kezelés elején tapasztalhatnak némi javulást, néha akár 6 havi kezelés is szükséges ahhoz, hogy kellő javulást lehessen elérni. Idős betegek esetében nem szükséges a dózison változtatni.

Vesekárosodás

A vesekárosodás hatását a dutaszterid farmakokinetikájára nem vizsgálták. Feltételezhetően nem kell módosítani az adagolást vesekárosodás esetén (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A májelégtelenség hatását a dutaszterid farmakokinetikájára nem vizsgálták, ezért enyhe és közepes fokú májkárosodás esetén elővigyázatosan kell eljárni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedőknek a dutaszterid szedése ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

4.3 Ellenjavallatok

Az Avodart adása ellenjavallt:

- nőknek, gyermekeknek és serdülőknek (lásd 4.6 pont).
- a dutaszteriddel, egyéb 5-alfa-reduktáz gátlókkal, szójjával, földimogyoróval vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén.
- súlyos májkárosodásban.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kombinációs terápia a mellékhatás-kockázat (beleértve a szívelégtelenséget) potenciális emelkedése miatt a kockázat-előny körülmények mérlegelése és az alternatív kezelési lehetőségek, köztük a monoterápiák számbavétele után rendelhető (lásd 4.2 pont).

Prosztatárak és előrehaladott stádiumú daganatok

A REDUCE vizsgálat egy 4 éven át tartó multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amely napi 0,5 mg dutaszterid hatását vizsgálta nagy prosztatarák kockázatú betegeken (köztük 50-75 éves életkorú férfiakon, akiknél 6 hónappal a vizsgálatba való beválogatás előtt 2,5-10 ng/ml PSA szintet mértek és prosztata biopsziájuk negatív volt) placebóval összehasonlítva. E vizsgálat eredményei a dutaszteriddel kezelt férfiaknál (n=29,0, 0,9%) a Gleason 8-10 prosztatarákok nagyobb előfordulási gyakoriságát mutatták a placebóval összehasonlítva (n=19, 0,6%). A dutaszterid és a Gleason 8-10 prosztatarákok közötti kapcsolat nem egyértelmű. Így az Avodart-ot szedő férfiaknál rendszeres prosztatarák vizsgálatot kell végezni (lásd 5.1 pont).

Proszтата specifikus antigén (PSA)

A szérumszintű prosztata-specifikus antigén (PSA) koncentrációjának meghatározása fontos a prosztatarák felismerése szempontjából. Az Avodart 6 havi kezelés után hozzávetőleg 50%-kal csökkenti a szérumszintű PSA átlagszintjét.

Az Avodart-ot kapó betegeknél 6 hónappal az Avodart-kezelés kezdetét követően új PSA alapértéket kell megállapítani. Ezt követően ajánlott a PSA értékek rendszeres ellenőrzése. A PSA érték Avodart-kezelés során bekövetkező bármilyen igazolt megemelkedése a legalacsonyabb szinthez képest prosztatarákot jelezhet vagy az Avodart-kezeléssel kapcsolatos noncompliance-re utalhat, és gondosan ki kell vizsgálni, még akkor is, ha azok az értékek egyébként az 5-alfa-reduktáz gátlót nem szedő férfiak normál tartományán belül vannak (lásd 5.1 pont). Az Avodart-ot szedő beteg PSA értékének interpretációjánál a korábbi PSA értékekkel való összehasonlítás szükséges.

Az Avodart-kezelés nem zavarja a PSA prosztatarák diagnózisát segítő módszerként történő alkalmazását, miután az új alapérték megállapításra került.

A kezelés abbahagyása után 6 hónappal a teljes szérumszintű PSA szint visszatér a kiindulási értékre. A szabad és a teljes PSA aránya az Avodart hatása alatt is változatlan marad. Amennyiben a kezelőorvosok a százalékban kifejezett szabad PSA értéket választják a prosztatarák kimutatására Avodart-tal kezelt férfiaknál, akkor nem szükséges a kapott értéken igazítani.

A betegeknél az Avodart-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt rendszeres időközönként rektális digitális vizsgálatot és egyéb, a prosztatarák kimutatására irányuló vizsgálatokat kell végezni.

Cardiovascularis mellékhatások

Két 4 éves klinikai vizsgálatban a szívelégtelenség (a leírt események, elsősorban szívelégtelenség és pangásos szívelégtelenség, mint összetett fogalom) gyakorisága marginálisan magasabb volt azon betegek körében, akik az Avodart és valamely alfa-blokkoló, elsősorban tamszulozin kombinációját szedték, mint azon betegek körében, akik nem szedték ezt a kombinációt. Mindazonáltal a szívelégtelenség előfordulási gyakorisága ezekben a vizsgálatokban minden aktív kezelést kapó csoportban alacsonyabb volt a placebóhoz képest, és a dutaszteridről vagy más alfa-blokkolókról rendelkezésre álló egyéb adatok nem támasztják alá az emelkedett cardiovascularis kockázatra való következtetést (lásd 5.1 pont).

Emlőrák

Ritkán férfi emlőrák eseteket jelentettek dutaszteridet szedő férfiaknál klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követő időszakban. Epidemiológiai vizsgálatok azonban nem mutatták ki a férfi emlőrák kockázatának emelkedését az 5-alfa-reduktáz gátlók szedése esetében (lásd 5.1 pont). Az orvosoknak figyelmeztetniük kell a betegeiket, hogy azonnal jelezzék, ha bármilyen változást tapasztalnak (pl. csomókat vagy a mellbimbó váladékozását) a mellszövetükben.

Szívárgó kapszulák

A dutaszterid a bőrön keresztül felszívódik, ezért nők, gyermekek és serdülők ügyeljenek arra, hogy szívárgó kapszulával ne érintkezzenek (lásd 4.6 pont). Amennyiben mégis érintkeznek szívárgó kapszulákkal, az érintett területet szappannal és vízzel azonnal le kell mosni.

Májkárosodás

A dutaszteridet nem vizsgálták májbetegségben szenvedő betegeknél. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén a dutaszterid alkalmazásakor elővigyázatosan kell eljárni (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A dutaszteriddel történő kezelés során a szérums PSA szintek csökkenésével és a prosztatarák kimutatásával kapcsolatos információ tekintetében lásd a 4.4 pontot.

*Egyéb gyógyszerek hatása a dutaszterid farmakokinetikájára**Dutaszterid egyidejű alkalmazása CYP3A4 és/vagy P-glikoprotein inhibitorokkal:*

A dutaszterid főleg metabolizmus révén eliminálódik. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a metabolizmust a CYP3A4 és a CYP3A5 katalizálja. Erős CYP3A4 inhibitorokkal formális interakciós vizsgálatok nem történtek. Mindazonáltal egy populációs farmakokinetikai vizsgálat során a dutaszterid szérumszintek más betegekhez viszonyítva átlagban 1,6-szor, 1,8-szor magasabbak voltak olyan kis számú betegek körében, akik egyidejűleg verapamilt vagy diltiazemet (mérsékelt CYP3A4 és P-glikoprotein inhibitorok) szedtek.

A dutaszterid tartós együtt adása olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 enzim erős inhibitorai (pl. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketokonazol szájon át adva), a dutaszterid szérumszintjének emelkedéséhez vezethet. Nem valószínű, hogy a megnövekedett dutaszterid expozíció az 5-alfa-reduktáz további gátlásához vezetne. Azonban mellékhatások észlelése esetén fontolóra kell venni a dutaszterid adagolási gyakoriságának a csökkentését. Meg kell jegyezni, hogy enzimgátlás esetén a hosszú felezési idő tovább hosszabbodhat, és több mint 6 hónapos kezelésre lehet szükség az új egyensúlyi plazmaszint eléréséhez.

12 g kolesztiramin adagolása egy órával az egyszeri 5 mg-os dutaszterid adag bevétele után nem befolyásolta a dutaszterid farmakokinetikáját.

A dutaszterid hatása egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára

A dutaszterid nincs hatással sem a warfarin, sem a digoxin farmakokinetikájára. Ez arra utal, hogy se nem gátolja, se nem indukálja a CYP2C9-et, ill. a transzporter P-glikoproteint. *In vitro* interakciós vizsgálatok szerint a dutaszterid nem gátolja a CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, ill. CYP3A4 enzimeket.

Egészséges férfiakkal végzett kis (N=24), kéthetes vizsgálatban a dutaszterid (napi 0,5 mg) nem változtatta meg a tamszulozin és a terazozin farmakokinetikáját. A vizsgálat során farmakodinámiai kölcsönhatás sem volt kimutatható.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Az Avodart-ot nők nem szedhetik.

Terhesség

A többi 5-alfa-reduktáz inhibitorhoz hasonlóan, a dutaszterid gátolja a tesztoszteron átalakulását dihidrotesztoszteronná, és hímnemű magzatot hordó anya kezelése esetén gátolhatja a foetus külső genitáliáinak a fejlődését (lásd 4.4 pont). A dutaszteridet kis mennyiségben sikerült kimutatni olyan betegek ondójában, akik napi 0,5 mg Avodart-ot kaptak. Nem ismeretes, hogy a férfinemű foetust károsan befolyásolná, ha az anya dutaszteriddel kezelt férfi ondójával érintkezik (a kockázat a terhesség első 16 hetében a legnagyobb).

Mint minden 5-alfa-reduktáz gátló esetén, ha a beteg partnere terhes vagy terhes lehet, ajánlott, hogy a beteg gumióvszer használatával kerülje, hogy partnere az ondójával érintkezzen.

A preklinikai adatokról szóló információkat lásd az 5.3 pontban.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a dutaszterid kiválasztódik-e az anyatejbe.

Termékenység

Leírták, hogy a dutaszterid egészséges férfiakban befolyásolja a sperma jellemzőit (a spermaszám, az ondótérfogot és a sperma motilitás csökkenése) (lásd 5.1 pont). A férfiak fertilitásának esetleges csökkenése nem zárható ki.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dutaszterid farmakodinámiás tulajdonságai alapján a dutaszterid kezelés várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

AVODART MONOTERÁPIA

A placebo kontrollos, 2 éves időtartamú fázis III vizsgálatok során dutaszteriddel kezelt 2167 beteg kb. 19%-ánál észleltek nemkívánatos reakciókat a kezelés első évében. A reakciók többsége enyhe, illetve közepes fokú volt és a reproduktív rendszert érintette. Nem mutatkozott változás a mellékhatásprofilban egy további 2 éves, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban.

Az alábbi táblázat tartalmazza az ellenőrzött klinikai vizsgálatokban, valamint a forgalomba hozatal utáni alkalmazás során megfigyelt nemkívánatos reakciókat. A klinikai vizsgálatok során a kezelés első évében a felsorolt mellékhatások a vizsgálóorvos megítélése szerint a gyógyszerrel összefüggő események (több mint 1% vagy megegyező gyakorisággal) gyakrabban fordulnak elő a dutaszteriddel kezelt, mint a placebót kapó betegekben. A forgalomba hozatal utáni gyakorlatban jelentkező mellékhatásokat a spontán posztmarketing bejelentésekből azonosították, ezért tényleges gyakoriságuk nem ismert:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nemkívánatos reakció	Gyakoriság a klinikai vizsgálati adatok alapján	
		Gyakoriság a kezelés 1. éve alatt (n=2167)	Gyakoriság a kezelés 2. éve alatt (n=1744)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Impotencia*	6,0%	1,7%
	Megváltozott (csökkent) libidó*	3,7%	0,6%
	Ejakulációs zavarok*	1,8%	0,5%
	Emlő rendellenességek ⁺	1,3%	1,3%
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Allergiás reakciók, köztük bőrkiütés, pruritus, urticaria, lokális oedema és angio-oedema	Post-marketing adatokból becsült gyakoriság Nem ismert	
Pszichiátriai kórképek	Nyomott hangulat	Nem ismert	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia (elsősorban a testszőrzet hullása), hypertrichosis	Nem gyakori	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Herefájdalom és hereduzzanat	Nem ismert	

*Ezek a szexuális mellékhatások összefüggésben állnak a dutaszterid kezeléssel (beleértve a monoterápiát és a tamszulozinnal való kombinációt). Ezek a mellékhatások a kezelés abbahagyását követően is fennmaradhatnak. A dutaszterid szerepe a mellékhatások fennmaradásában ismeretlen.
+ magában foglalja az emlőérzékenységet és az emlőmagnagyobbodást.

AVODART AZ ALFA-BLOKKOLÓ TAMSZULOZINNAL KOMBINÁCIÓBAN

Naponta egyszer önmagában adott 0,5 mg dutaszteridet (n=1623) és 0,4 mg tamszulozint (n=1611), valamint kombinációjukat (n=1610) hasonlították össze a CombAT vizsgálatban, amelyben a 4 év adatai azt mutatták, hogy minden, a vizsgálok megítélése szerint gyógyszerekkel összefüggő nemkívánatos esemény előfordulása az első, második, harmadik és negyedik év során 22%, 6%, 4% és 2% volt a dutaszterid/tamszulozin kombinációs kezelés, 15%, 6%, 3% és 2% a dutaszterid monoterápia, és 13%, 5%, 2% és 2% a tamszulozin monoterápia esetében. A nemkívánatos eseményeknek a kombinációs kezelést kapó csoportban észlelt nagyobb gyakorisága arra vezethető vissza, hogy ebben a csoportban a reprodukciós rendszer betegségeinek – különösen az ejakulációs zavaroknak – gyakoribb előfordulását észlelték.

A következő, a vizsgálok megítélése szerint gyógyszerekkel összefüggő nemkívánatos események fordultak elő 1%-os vagy nagyobb gyakorisággal az első kezelési évben, a CombAT vizsgálat szerint. Az alábbi táblázat tartalmazza a kezelés következtében előforduló mellékhatásokat gyakoriság szerint a kezelés négy éve során.

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság a kezelés alatt			
		1. év	2. év	3. év	4. év
	Kombináció ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutaszterid	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamszulozin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés				
	Kombináció ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutaszterid	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamszulozin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek	Szívégtelenség (összetett kategória ^b)				
	Kombináció ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutaszterid	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamszulozin	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Impotencia ^c				
	Kombináció ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutaszterid	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamszulozin	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
Pszichiátriai kórképek	Megváltozott (csökkent) libidó ^c				
	Kombináció ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutaszterid	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamszulozin	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	Ejakulációs zavarok ^c				
	Kombináció ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutaszterid	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamszulozin	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Emlő-rendellenességek ^d				
	Kombináció ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutaszterid	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamszulozin	0,8%	0,4%	0,2%	0%

^a Kombináció = naponta egyszer 0,5 mg dutaszterid + naponta egyszer 0,4 mg tamszulozin.

^b A szívégtelenség összetett kategóriaként magában foglalja a pangásos szívégtelenséget, a balkamra szívégtelenséget, az akut szívégtelenséget, a cardiogen sokkot, az akut balkamra-elégtelenséget, a jobbkamra-elégtelenséget, az akut jobbkamra-elégtelenséget, a kamra-elégtelenséget, a cardiopulmonalis sokkot és a pangásos cardiomyopathiát.

^c Ezek a szexuális mellékhatások összefüggésben állnak a dutaszterid kezeléssel (beleértve a monoterápiát és a tamszulozinnal való kombinációt). Ezek a mellékhatások a kezelés abbahagyását követően is fennmaradhatnak. A dutaszterid szerepe a mellékhatások fennmaradásában ismeretlen.

^d Magában foglalja az emlőérzékenységet és az emlőmegnagyobbodást.

EGYÉB ADATOK

A REDUCE vizsgálat kimutatta, hogy a dutaszteriddel kezelt férfiaknál a placebo csoporttal szemben nagyobb volt a 8 – 10 Gleason pontszámú prosztaták incidenciája (lásd 4.4 és 5.1 pont). Nem állapították meg, hogy a dutaszterid prostata-térfogatot csökkentő hatása vagy más vizsgálattal kapcsolatos tényezők befolyásolták-e e vizsgálat eredményeit.

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő használat során az alábbiakat jelentették: férfi emlőrák (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az önkéntesekkel végzett Avodart vizsgálatok során napi legfeljebb 40 mg/nap dutaszteridet adagoltak egyszeri adagban (a terápiás dózis 80-szorosa) 7 napon keresztül anélkül, hogy lényeges biztonságossági aggályok merültek volna fel. Klinikai vizsgálatok során napi 5 mg-os adagban alkalmazták a készítményt 6 hónapon keresztül, és a terápiás 0,5 mg-os dózis mellett előforduló nemkívánatos hatásokhoz képest újabbakat nem észleltek. Az Avodart-nak nincs specifikus antidotuma, ezért túladagolás gyanúja esetén tüneti és szupportív kezelést célszerű alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: tesztoszteron-5-alfa-reduktáz gátlók

ATC kód: G04C B02

A dutaszterid oly módon csökkenti a keringésben a dihidrotesztoszteron (DHT) szinteket, hogy gátolja az 1. és 2. típusú 5-alfa-reduktáz izoenzimeket, amelyek a tesztoszteront DHT-vé alakítják.

AVODART MONOTERÁPIA

Hatás a DHT-re/tesztoszteronra

Az Avodart napi adagjainak hatása a DHT csökkenésére dózisfüggő, és már 1-2 hét után észlelhető (85%-os, illetve 90%-os csökkenés).

BPH-ban szenvedő betegekben egy évig tartó napi 0,5 mg-os dutaszterid kezelés után a szérumban DHT szint átlagosan 94%-kal, 2 évig tartó kezelés után pedig 93%-kal csökkent. A szérumban tesztoszteron szint emelkedése ugyanakkor átlagosan 19%-os volt 1, illetve 2 év után is.

Hatás a prostata térfogatára

A prostata térfogatának szignifikáns csökkenését már 1 hónapos kezelés után kimutatták és a csökkenés 24 hónapig folytatódott ($p < 0,001$). Az Avodart átlagosan 23,6%-kal csökkentette a prostata térfogatát 12 hónap alatt (a kiindulási 54,9 ml-ről 42,1 ml-re), a placebo csoportban észlelt 0,5%-os csökkenéshez képest (54,0 ml-ről 53,7 ml-re). A prostata átmeneti zónájának térfogata is szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$) már egy hónap után és a csökkenés a 24. hónapig megfigyelhető volt. Az Avodart-ot szedők csoportjában 12 hónap után az átmeneti zóna térfogata átlagosan 17,8%-kal csökkent (a kiindulási 26,8 ml-ről 21,4 ml-re), szemben a placebo csoportban észlelt 7,9%-os átlagos növekedéssel (26,8 ml-ről 27,5 ml-re). A prostata térfogatának javulása, amelyet az első 2 éves kettős vak kezelési periódus során megfigyeltek, megmaradt a kiegészítő nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatok első 2 évében is. A prostata térfogatának csökkenése a tünetek javulásához, illetve az akut vizeletretenció és BPH miatt végzett műtétek rizikójának csökkenéséhez vezet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Három primer hatékonysági 2 éves, multicentrikus, nemzetközi, placebo kontrollós, kettős vak klinikai vizsgálatban 4325, közepesen súlyos vagy súlyos fokú BPH-ban szenvedő férfi betegben hasonlították össze napi 0,5 mg Avodart és a placebo hatásosságát. A vizsgálatban olyan férfiak vettek részt, akiknek a prosztataja $\geq 30,0$ ml, a PSA értéke pedig 1,5 és 10 ng/ml között volt. Ezután a vizsgálatok egy nyílt elrendezésű, 4 évre kiterjesztett vizsgálatra folytatódtak, amelyben minden beteg, aki bennmaradt a vizsgálatban, ugyanazt a 0,5 mg-os dutaszterid adagot kapta. A kezdetben a placebo csoportba randomizált betegek 37%-a és a dutaszterid csoportba randomizáltak 40%-a maradt a vizsgálatban a 4. évben. A nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban részt vevő 2340 személy többsége (71%) befejezte a nyílt elrendezésű kezelés további két évét.

A legfontosabb klinikai hatásossági paraméterek az American Urological Association Index (AUA-SI), a maximális vizeletáramlás (Q_{max}) és az akut vizeletretenció, illetve a BPH miatt végzett műtétek előfordulása voltak.

Az AUA-SI egy, a BPH tüneteivel kapcsolódó hét kérdést tartalmazó kérdőív, az elérhető legnagyobb érték 35. A kezelés kezdetekor az átlagérték körülbelül 17 volt. 6 havi, 1 évi, ill. 2 évi kezelés után a placebo csoportban az észlelt javulás 2,5, 2,5, ill. 2,3 pont, míg az Avodart csoportban a javulás 3,2, 3,8, ill. 4,5 pont volt. A két csoport közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt. Az AUA-SI-n a kettős vak elrendezésű kezelés első 2 éve során megfigyelt javulás folytatódott a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatok további 2 évében.

Q_{max} (maximális vizeletáramlás)

A kezelés kezdetekor a Q_{max} érték kb. 10 ml/sec volt (a normál $Q_{max} \geq 15$ ml/sec). Egy, ill. két évig tartó kezelés után az áramlás javulásának mértéke a placebo csoportban 0,8 ill. 0,9 ml/sec, az Avodart csoportban pedig 1,7 illetve 2,0 ml/sec volt. Az első hónaptól a 24. hónapig szignifikáns volt a két csoport közötti különbség. A maximális vizeletáramlás sebességének növekedése, amit a kettős vak elrendezésű kezelés első 2 éve során megfigyeltek, a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatok további 2 évében folytatódott.

Akut vizeletretenció és műtéti beavatkozás

Két évig tartó kezelés után az akut vizeletretenció előfordulása a placebo csoportban 4,2% volt, szemben az Avodart csoportban tapasztalt 1,8%-kal (57%-os rizikócsökkenés). Ez a különbség statisztikailag szignifikáns, és azt jelenti, hogy 42 beteg (95% CI 30-73) két évig történő kezelésével egy akut vizeletretenciós eset kerülhető el.

Két évig tartó kezelés után a BPH miatt végzett műtétek előfordulása 4,1% volt a placebo csoportban és 2,2% az Avodart csoportban (48%-os rizikócsökkenés). Ez a különbség statisztikailag szignifikáns, és azt jelenti, hogy 51 beteg (95% CI 33-109) két évig tartó kezelése esetén egy sebészi beavatkozás kerülhető el.

Hajeloszlás

A fázis III klinikai vizsgálat során célzottan nem vizsgálták a dutaszteridnek a hajeloszlásra kifejtett hatását, azonban az 5-alfa-reduktáz gátlók csökkenthetik a hajhullást, és kopaszodó férfiaknál akár serkenthetik a hajnövekedést (férfiak androgén alopeciája).

Pajzsmirigyműködés

Egy éves vizsgálat során egészséges önkénteseken vizsgálták a pajzsmirigy működését. Dutaszterid kezelés során a szabad tiroxin szintek nem változtak, de az egy éves kezelés végén a TSH szintek enyhén emelkedtek (0,4 MCIU/ml-rel) a placebo csoporthoz viszonyítva. Viszont mivel a TSH szintek változóak voltak, az átlag TSH értékek (1,4-1,9 MCIU/ml) a normál tartományon belül maradtak (0,5-5/6 MCIU/ml), és a szabad tiroxin szintek stabilan a normál tartományon belül voltak mindkét csoportban, a TSH szint változásait nem tekintették klinikailag szignifikánsnak. Egyik klinikai vizsgálatban sem volt arra utaló eredmény, hogy a dutaszterid kórosan befolyásolná a pajzsmirigy működését.

Emlődaganatok

A 2 évig tartó, 3374 betegévnnek megfelelő dutaszterid kezelést felmutató klinikai vizsgálatok során és a 2 évig tartó nyílt vizsgálat kezdetekor a dutaszteriddel kezelt betegek közül 2 esetben diagnosztizáltak férfi emlőrákot, a placebóval kezelték közül pedig egy esetben. A 4 éves időtartamú CombAT és a REDUCE klinikai vizsgálatokban, amelyekben 17 489 betegévnnyi dutaszterid-expozícióra és 5027 betegévnnyi dutaszterid és tamszulozin kombinációval történt expozícióra került sor, egyik kezelési csoportban sem jelentettek emlőrákos eseteket.

Két esetkontrollos, epidemiológiai vizsgálatot végeztek, egyiket egy USA-beli (n=339 emlőrák eset és n=6780 kontroll eset), míg a másikat egy Egyesült Királyságban működő (n=398 emlőrák eset és n=3930 kontroll eset) egészségügyi adatbázisból, amelyek nem mutatták a férfi emlőrák kockázatának emelkedését az 5-alfa-reduktáz gátlók alkalmazása során (lásd 4.4 pont). Az első vizsgálat eredményei nem jeleztek pozitív kapcsolatot a férfi emlőrák vonatkozásában (az emlőrák diagnózis előtti ≥ 1 évnnyi alkalmazás relatív kockázata összehasonlítva a < 1 évnnyi alkalmazással: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). A második vizsgálatban az 5-alfa-reduktáz gátló alkalmazásával összefüggő emlőrák becslött esélyhányadosa az 5-alfa-reduktáz gátlók alkalmazásának hiányával összehasonlítva: 1,08: 95% CI 0,62, 1,87).

A férfi emlőrák és a dutaszterid hosszútávú alkalmazása között ok-okozati összefüggést nem állapítottak meg.

Hatása a férfi fertilitásra

Napi 0,5 mg dutaszterid spermára gyakorolt hatását vizsgálták 18 – 52 év közötti egészséges önkénteseken (n=27 dutaszterid, n=23 placebo) 52 hetes kezelés folyamán, majd a kezelést követően 24 héten keresztül. Az 52. héten az össz-spermaszám, az ondóterefogat és a sperma motilitás átlagos csökkenése 23%, 26%, illetve 18% volt a dutaszterid csoportban, a placebo csoportban a kiindulási értékekhez képest észlelt változásokhoz viszonyítva. A sperma koncentráció és a sperma morfológiája nem változott. A kezelés befejezése után 24 héttel az össz-spermaszám átlagos változása a dutaszterid csoportban a kiindulási értéknél 23%-kal alacsonyabb maradt. Az összes többi sperma paraméter az összes időpontban normál tartományon belül volt, és nem érte el az előre meghatározott, klinikailag szignifikáns eltérést (30%), azonban két dutaszteridet szedő egyénnél a spermaszám a kiindulási érték 90%-ánál nagyobb mértékben csökkent az 52. héten, majd részlegesen javult a 24 hetes követési periódus alatt. A férfiak fertilitásának csökkenése nem zárható ki.

AVODART AZ ALFA-BLOKKOLÓ TAMSZULOZINNAL KOMBINÁCIÓBAN

Egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, kettős vak, parallel csoportos vizsgálatban (CombAT vizsgálat) napi 0,5 mg Avodart (n=1623), napi 0,4 mg tamszulozin (n=1611) vagy 0,5 mg Avodart és 0,4 mg tamszulozin kombinációja (n=1610) alkalmazását értékelték közepesen súlyos vagy súlyos BPH tünetekkel rendelkező férfiaknál, akik prosztataja ≥ 30 ml volt, PSA értéke pedig 1,5 – 10 ng/ml között volt. A vizsgálatba vont személyek kb. 53%-a részesült korábban 5-alfa reduktáz inhibitor vagy alfa-blokkoló kezelésben. Az első két év során az elsődleges hatásossági végpont a nemzetközi prosztata tünetskála szerinti változás (International Prostate Symptom Score – IPSS) volt. Az IPSS egy 8 részből álló, az AUA-SI-n alapuló eszköz, egy az életminőségre vonatkozó kérdéssel kiegészítve. A másodlagos hatásossági végpontok a két év alatt a maximális vizeletáramlás (Q_{max}) és a prosztata térfogata voltak. A kombináció az IPSS szerint az Avodart-hoz képest 3 hónap, a tamszulozinhoz képest 9 hónap után szignifikáns különbséget mutatott. Q_{max} tekintetében a szignifikancia az Avodart-hoz és a tamszulozinhoz képest is 6 hónap után volt kimutatható.

A 4 éves kezelés során az elsődleges hatásossági végpont az első, akut vizeletretenció vagy BPH miatt végzett műtét volt. Négy évig tartó kezelés után a kombinációs terápia statisztikailag szignifikánsan csökkentette az akut vizeletretenció vagy BPH miatt végzett műtétek kockázatát (65,8% kockázatsökkenés, $p < 0,001$ [95% CI, 54,7% - 74,1%]) a tamszulozin monoterápiához képest. A negyedik év végére az akut vizeletretenció vagy BPH miatt végzett műtétek előfordulási aránya kombinációs terápia esetén 4,2%, míg tamszulozinnal 11,9% volt ($p < 0,001$). Az Avodart monoterápiához képest a kombinációs terápia 19,6%-kal csökkentette az akut vizeletretenció vagy BPH miatt végzett műtétek kockázatát ($p = 0,18$ [95% CI, 10,9% - 41,7%]). A negyedik év végére az

akut vizeletretenció vagy BPH miatt végzett műtétek előfordulási aránya kombinációs terápia esetén 4,2%, míg Avodart-tal 5,2% volt.

A négy éves kezelés után a másodlagos hatásossági végpontok a klinikai progresszióig (mely az alábbiakból tevődött össze: IPSS romlás ≥ 4 pont, BPH miatti akut vizeletretenció, inkontinencia, húgyúti fertőzés (UTI), és veseelégtelenség) eltelt idő, a nemzetközi prosztata tünete skála (IPSS) szerinti érték változása, a maximális vizeletáramlás (Q_{max}) és a prosztata térfogata voltak. A négy éves kezelés utáni eredményeket az alábbiakban mutatjuk be:

<i>Paraméter</i>	<i>Időpont</i>	<i>Kombináció</i>	<i>Avodart</i>	<i>Tamszulozin</i>
Akut vizeletretenció vagy BPH miatt végzett műtét (%)	előfordulás a 48. hónapban	4,2	5,2	11,9a
Klinikai progresszió* (%)	48. hónap	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (egységek)	[Kiindulás] 48. hónap (eltérés a kiindulástól)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q_{max} (ml/sec)	[Kiindulás] 48. hónap (eltérés a kiindulástól)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Prosztata térfogata (ml)	[Kiindulás] (ml) 48. hónap (%-os eltérés a kiindulástól)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Prosztata átmeneti zóna térfogata (ml)#	[Kiindulás] (ml) 48. hónap (%-os eltérés a kiindulástól)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BPH Impact Index (BII) (egységek)	[Kiindulás] 48. hónap (eltérés a kiindulástól)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS 8. kérdés (BPH-val összefüggő egészségi állapot) (egység)	[Kiindulás] 48. hónap (eltérés a kiindulástól)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

A kiindulási értékek középértékek, a kiindulási értékektől való eltérések korrigált átlagos változások.

* A klinikai progressziót az alábbi összetevők alapján határozták meg: az IPSS ≥ 4 ponttal való romlása, BPH miatti akut vizeletretenció, inkontinencia, húgyúti fertőzés és veseelégtelenség.

Kiválasztott pontokon mérve (a betegek random 13%-ánál).

a. A kombinációval szignifikáns különbséget értek el a tamszulozinnal szemben a 48. hónapban ($p < 0,001$)

b. A kombinációval szignifikáns különbséget értek el az Avodart-tal szemben a 48. hónapban ($p < 0,001$)

CARDIOVASCULARIS MELLÉKHATÁSOK

Egy 4 éves BPH vizsgálatban (CombAT vizsgálat), amelyben Avodart-ot és a tamszulozint kombinációban adták 4844 férfinak, az összetett kategóriaként alkalmazott szívelégtelenség incidenciája a kombinációs csoportban magasabb volt (14/1610, 0,9%), mint bármelyik monoterápiás csoportban: az Avodart-nál (4/1623, 0,2%) és a tamszulozinnál (10/1611, 0,6%).

Egy másik 4 éves vizsgálatban 8231, 50 – 75 éves életkorú férfi vett részt, akiknél az előzetes prosztatarák biopsziás vizsgálat negatív eredményt adott, és kiindulási PSA értékük 2,5 – 10 ng/ml volt az 50 – 60 éves, illetve 3 – 10,0 ng/ml a 60 évnél idősebb korcsoportban (REDUCE vizsgálat). Az összetett kategóriaként alkalmazott szívelégtelenség incidenciája magasabb volt a naponta egyszer 0,5 mg Avodart-ot szedő betegeknél (30/4105, 0,7%) a placebót szedőkhöz képest (16/4126, 0,4%). E vizsgálat post hoc analízise az összetett kategóriaként alkalmazott szívelégtelenség nagyobb incidenciáját mutatta az Avodart-ot és egy alfa-blokkolót egyidejűleg szedő betegek körében (12/1152, 1,0%), szemben az Avodart-ot alfa-blokkoló nélkül szedőkkel (18/2953, 0,6%), a placebót és egy

alfa-blokkolót szedőkkel (1/1399, <0,1%), valamint a placebo-t alfa-blokkolók nélkül szedőkkel (15/2727, 0,6%) (lásd 4.4 pont).

Egy 12 randomizált – placebo- vagy komparátor-kontrollos – klinikai vizsgálatot (n=18 802) magában foglaló meta-analízisben, amelyben az Avodart alkalmazásából származó cardiovascularis mellékhatás kialakulás (kontroll-csoportokhoz hasonlított) kockázatát értékelték, nem figyelték meg a szívelégtelenség (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), az akut myocardialis infarctus (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30), illetve a stroke (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64) kockázatának statisztikailag szignifikáns, konzisztens emelkedését.

A PROSZTATARÁK ÉS AZ ELŐREHALADOTT STÁDIUMÚ DAGANATOK

Egy 4 éves, placebo-t és Avodart-ot összehasonlító vizsgálatban 8231, 50 – 75 éves életkorú férfi vett részt, akiknél az előzetes prosztatarák biopsziás vizsgálat negatív eredményt adott, és kiindulási PSA értékük 2,5 – 10 ng/ml volt az 50 – 60 éves, illetve 3 – 10,0 ng/ml a 60 évnél idősebb korcsoportban (REDUCE vizsgálat). 6706 betegnél állt rendelkezésre (elsődlegesen a protokoll által előírt) prosztata tübiopsziás minta a Gleason pontszám meghatározásához szükséges elemzéshez. A vizsgálatban 1517 betegnél diagnosztizáltak prosztatarákot. A biopsziával kimutatott prosztatarák esetek többségénél mindkét kezelési csoportban alacsony grádusú (70%-ban 5 - 6 Gleason pontszámú) daganatot diagnosztizáltak.

Az Avodart csoportban a 8 – 10 Gleason pontszámú prosztadaganatok nagyobb incidenciáját (n=29, 0,9%) figyelték meg a placebo csoporttal szemben (n=19, 0,6%) (p=0,15). Az 1. és 2. évben a 8 – 10 Gleason pontszámú betegek száma hasonló volt az Avodart (n=17, 0,5%) és a placebo csoportban (n=18, 0,5%). A 3. és a 4. évben több 8 – 10 Gleason pontszámú daganatot diagnosztizáltak az Avodart csoportban (n=12, 0,5%) a placebo csoporthoz képest (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Nem állnak rendelkezésre 4 évnél hosszabb adatok az Avodart hatásáról prosztatarák kockázatának kitett férfiaknál. A 8 – 10 Gleason pontszámú daganattal diagnosztizált betegek vizsgálati időszakokon átívelő (1. - 2. évben; valamint 3. - 4. évben) százalékos aránya azonos volt az Avodart csoportban (0,5% mindkét időszakban), míg a placebo csoportban a 8 – 10 Gleason pontszámú daganatok százalékos aránya alacsonyabb volt a 3. – 4. évben (<0,1%), mint az 1. - 2. évben (0,5%) (lásd 4.4 pont). A 7 – 10 Gleason pontszámú daganatok incidenciájában nem volt különbség (p=0,81).

A REDUCE vizsgálatot követő további 2 éves követéses vizsgálatban nem észlelték a Gleason 8-10 prosztatarákok egyetlen új esetét sem.

A 4 éves BPH vizsgálatban (CombAT), ahol nem végeztek a protokoll által előírt biopsziákat és a prosztatarák összes diagnózisa csak egyéni javallatra végzett biopsziával történt, a 8 – 10 Gleason pontszámú daganatok előfordulása az Avodart esetében n=8 (0,5%), a tamszulozin esetében n=11 (0,7%), míg a kombinációs terápia esetén n=5 (0,3%) volt.

Négy különböző epidemiológiai, populáció-alapú vizsgálat (amelyek közül kettőbe összesen 174 895 fős, egybe 13 892 fős és további egybe 38 058 fős populációt vontak be) eredményei alapján az 5alfa-reduktáz gátlók alkalmazása nem mutatott összefüggést sem az előrehaladott prosztatarák, sem a prosztatarák előfordulásával, sem pedig az összmortalitással.

Az Avodart és az előrehaladott stádiumú prosztatarák közötti kapcsolat nem világos.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyetlen 0,5 mg-os dutaszterid dózis orális adagolása után a plazmában 1 – 3 óra alatt éri el a csúcs koncentrációt. Abszolút biohasznosulása körülbelül 60%. A dutaszterid biohasznosulását az étkezés nem befolyásolja.

Eloszlás

A dutaszterid eloszlási térfogata nagy (300-500 l) és erősen kötődik a plazmafehérjékhez (>99,5%). Napi egyszeri adagolás mellett 1 hónappal a kezelés megkezdése után a szérumszint eléri az egyensúlyi szint 65%-át, 3 hónap után pedig a 90%-át.

A kb. 40 ng/ml-es egyensúlyi szérumszint (C_{ss}) napi egyszeri 0,5 mg adásával 6 hónap alatt érhető el. A dutaszterid szérumszintjének 11,5%-a kerül át az ondóba.

Biotranszformáció

In vivo a dutaszterid jelentős mértékben metabolizálódik. *In vitro* a CYP3A4 és 3A5 hatására a dutaszterid átalakul három monohidroxilált és egy dihidroxilált metabolittá.

Napi 0,5 mg dutaszterid per os adagolásával az egyensúlyi állapotig, az alkalmazott dózis 1,0 - 15,4%-a (átlagosan 5,4%-a) változatlan formában ürül a széklettel. A fennmaradó rész a széklettel ürül 4 fő metabolit formájában, melyek 39, 21, 7, ill. 7%-át teszik ki a gyógyszer eredetű anyagnak, illetve 6 kevésbé jelentős metabolitot is detektáltak (mindegyik 5%-nál kevesebb). Az emberi vizeletben csak nyomokban mutatható ki a változatlan dutaszterid (kevesebb mint az adag 0,1%-a).

Elimináció

A dutaszterid eliminációja dózisfüggő. Úgy tűnik, hogy a folyamat két egymással párhuzamos úton zajlik, az egyik klinikailag releváns koncentrációban telíthető, a másik pedig nem.

Alacsony szérumszint esetén (kevesebb mint 3 ng/ml) a dutaszterid mind a két módon ürül, a koncentrációfüggő és a koncentrációtól független eliminációs úton egyaránt. 5 mg-os vagy annál kisebb egyszeri dózis esetén gyors clearance és 3-9 napos rövid felezési idő észlelhető.

Ismételten adagolt 0,5 mg/napi adaggal elért terápiás koncentrációk esetén a lassúbb, lineáris elimináció dominál, és a felezési idő kb. 3-5 hét.

Idősek

A dutaszterid farmakokinetikáját egyszeri 5 mg dutaszterid beadását követően vizsgálták 36 egészséges, 24 és 87 év közötti önkéntesen. Az életkornak nem volt jelentős hatás a dutaszterid expozícióra, de a felezési idő az 50 év alatti férfiakban rövidebb volt. Statisztikailag nem volt különbség a felezési időben az 50-69 évesek csoportja és a 70 évesnél idősebbek között.

Vesekárosodás

Nem vizsgálták, hogy a vesekárosodás milyen módon befolyásolja a dutaszterid farmakokinetikáját. Viszont, tekintettel arra, hogy egyensúlyi plazmaszint esetén a 0,5 mg dutaszterid dózis kevesebb mint 0,1%-a jelenik meg a vizeletben, vesekárosodás esetén nem várható a dutaszterid szérumszintek klinikailag szignifikáns emelkedése (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Nem vizsgálták, hogy a májkárosodás milyen módon befolyásolja a dutaszterid farmakokinetikáját (lásd 4.3 pont). Tekintettel arra, hogy a dutaszterid főleg metabolitok formájában eliminálódik, magasabb plazmaszintek és hosszabb felezési idő várható az ilyen betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A szokásos általános toxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatok emberre vonatkozóan különösebb veszélyt nem mutattak.

Hím patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok a prosztatata és a mellékhere súlycsökkenését mutatták, a járulékos nemi mirigyek kiválasztása és a fertilitási index egyaránt csökkent (ez a dutaszterid farmakológiai hatásának következménye). Ezeknek az észleléseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Mint általában az 5-alfa-reduktáz gátlók esetén, patkányoknál és nyulaknál a hím magzatok feminizálódását figyelték meg, amikor dutaszteridet alkalmaztak a gestatio alatt. A dutaszteridet

kimutatták olyan nőstény patkányok vérében, amelyek dutaszteriddel kezelt hím patkányokkal közöskültek. Vemhes főemlősöknek adva dutaszteridet, nem észlelték a hím magzatokon a feminizálódás jeleit, még jóval magasabb vérszintek mellett sem, mint amennyit az emberi ondón keresztüli expozíció okozna. Nem valószínű, hogy egy fiúmagzat fejlődését kórosan befolyásolná az ondóval átvitt dutaszterid.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma:

kaprilsav/kaprinsav mono- és digliceridjei
butil-hidroxitoluol (E321).

Kapszulahéj:

zselatin
glicerin
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
közepes szénláncú zsírsavak trigliceridjei
lecitin (szójaolajat tartalmazhat).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 db, 30 db, 50 db, 60 db vagy 90 db lágy kapszula fehér, átlátszatlan, egyenként 10 db kapszulát tartalmazó PVC/PVDC//Al buborékcsoomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A dutaszterid a bőrön át felszívódik, ezért kerülni kell a sérült, szivárgó kapszulák megérintését. A sérült kapszula megérintése esetén azonnal le kell mosni az érintett felületet szappanos vízzel (lásd 4.4 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✖✖ (két keresztes)

Osztályozás: II/1 csoport

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GlaxoSmithKline Kft.
1124 Budapest
Csörsz u. 43.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

OGYI-T-9079/01	(30x)
OGYI-T-9079/04	(50x)
OGYI-T-9079/02	(90x)
OGYI-T-9079/03	(60x)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2003. október 29.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. augusztus 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2017. július 11.